

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-75916

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/10  
// A 61 K 31/12

識別記号

府内整理番号  
7057-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)5月12日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

## ⑮ コエンザイムQ製剤及びその製法

⑯ 特 願 昭55-150717

⑰ 出 願 昭55(1980)10月29日

⑱ 発明者 真崎光夫

千葉市真砂5-11-6

⑲ 発明者 大平貞夫

八潮市八条1567八潮団地16-40

3

⑳ 発明者 平野盛雄

三郷市彦川戸1-170

㉑ 発明者 西勝恵子

昭島市昭和町3-8-7

㉒ 出願人 日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2

番3号

㉓ 代理人 弁理士 柳川泰男

## 明細書

## 1. 発明の名称

コエンザイムQ製剤及びその製法

## 2. 特許請求の範囲

1. 1重量部のコエンザイムQを分散内包した15-100重量部のレシチンの多数のリボソームを、乳化状態で含む実質的にエタノールを含有しないコエンザイムQ水性製剤。

2. 1重量部のコエンザイムQと15-100重量部のレシチンとを、両物質を容易に溶解する溶媒中に溶解させた後に溶媒を除去して得た残留物を、水性溶媒中に乳化させることを特徴とするコエンザイムQが分散内包されているレシチンの多数のリボソームを乳化状態で含む実質的にエタノールを含有しないコエンザイムQ水性製剤の製法。

3. コエンザイムQとレシチンとの溶解に用いる溶媒が、双極子モーメント値4.5以下(液相における値)を持ち、かつ揮発性の高い有機溶媒であることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載のコエンザイムQ水性製剤の製法。

4. コエンザイムQとレシチンとの溶解に用いる溶媒が、3-7の総炭素数を有するカルボン酸エステルであることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載のコエンザイムQ水性製剤の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、コエンザイムQ製剤及びその製法に関するものである。更に詳しくは、レシチンを用いることにより動物の体内に容易に吸収され得るようリボソーム形態としたコエンザイムQ水性製剤及びその製剤の製法に関するものである。

コエンザイムQは人間等の動物の体内に吸収された場合にその心筋細胞に作用を及ぼし、心臓の活動を活発にする効果があるため、狭心症の治療等の目的で経口投与の方法により用いられている。しかしながら、コエンザイムQは水に不溶性であるため、通常の医薬品用の賦形剤と共に錠剤の形に成形して、又は粉末製剤の形態で経口投与しても消化器官から吸収され難く、この理由により投与したコエンザイムQの大部分は体内に吸収されずに排泄される。一般のコエンザイムQ製剤中の

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-75916

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/10  
// A 61 K 31/12識別記号 庁内整理番号  
7057-4C.

⑬ 公開 昭和57年(1982)5月12日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

## ⑭ コエンザイムQ製剤及びその製法

⑬ 特 願 昭55-150717  
 ⑭ 出 願 昭55(1980)10月29日  
 ⑬ 発明者 真崎光夫  
 千葉市真砂5-11-6  
 ⑬ 発明者 大平貞夫  
 八潮市八条1567八潮団地16-40  
 3

⑬ 発明者 平野盛雄  
 三郷市彦川戸1-170  
 ⑬ 発明者 西勝恵子  
 昭島市昭和町3-8-7  
 ⑬ 出願人 日本ケミファ株式会社  
 東京都千代田区岩本町2丁目2  
 番3号  
 ⑬ 代理人 弁理士 柳川泰男

## 明細書

## 1. 発明の名称

コエンザイムQ製剤及びその製法

## 2. 特許請求の範囲

- 1 重量部のコエンザイムQを分散内包した15-100重量部のレシチンの多数のリボソームを、乳化状態で含む実質的にエタノールを含有しないコエンザイムQ水性製剤。
- 2 1重量部のコエンザイムQと15-100重量部のレシチンとを、両物質を容易に溶解する溶媒中に溶解させた後に溶媒を除去して得た残留物を、水性溶媒中に乳化させることを特徴とするコエンザイムQが分散内包されているレシチンの多数のリボソームを乳化状態で含む実質的にエタノールを含有しないコエンザイムQ水性製剤の製法。
- 3 コエンザイムQとレシチンとの溶解に用いる溶媒が、双極子モーメント値4.5以下(液相における値)を持ち、かつ揮発性の高い有機溶媒であることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載のコエンザイムQ水性製剤の製法。

4. コエンザイムQとレシチンとの溶解に用いる溶媒が、3-7の総炭素数を有するカルボン酸エステルであることを特徴とする特許請求の範囲第2項記載のコエンザイムQ水性製剤の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、コエンザイムQ製剤及びその製法に関するものである。更に詳しくは、レシチンを用いることにより動物の体内に容易に吸収され得るようなりボソーム形態としたコエンザイムQ水性製剤及びその製剤の製法に関するものである。

コエンザイムQは人間等の動物の体内に吸収された場合にその心筋細胞に作用を及ぼし、心臓の活動を活発にする効果があるため、狭心症の治療等の目的で経口投与の方法により用いられている。しかしながら、コエンザイムQは水に不溶性であるため、通常の医薬品用の賦形剤と共に錠剤の形に成形して、又は粉末製剤の形態で経口投与しても消化器官から吸収され難く、この理由により投与したコエンザイムQの大部分は体内に吸収されずに排泄される。一般のコエンザイムQ製剤中の

水素、n-ヘキサン(同0.085)等のC<sub>10</sub>以下の脂肪族炭化水素、ジエチルエーテル(同1.15)、ジオキサン(同0.45)等のエーテル、を挙げることができる。一方、双極子モーメント値が高いメタノール(双極子モーメント値2.87)、エタノール(同1.66)、アセトン(同2.69)等は、コエンザイムQとレシチンの双方又は一方に対し高い溶解特性を持たないため、本発明の目的に對しては適当でない。但し、双極子モーメント値が1.5より上であつても、カルボン酸のエステル(総炭素数が3-7が好ましい。例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル)はコエンザイムQとレシチンの双方を良く溶解するので、本発明の製法に用いることができる。

本発明で用いる溶媒は上記の理由により揮発性が高いことが好ましく、例えば常温で沸点が100°C以下のもの、あるいは工業的に通常容易に利用され得る減圧(約50mmHg)下で40°C以下の沸点を示すものが好ましい。

前述の如く本発明の製法ではコエンザイムQ

とレシチンに対して高い溶解特性を持つ溶媒を用いるため、コエンザイムQとレシチンに対する溶媒の量は少なくて済み、従つて以後の工程で必要な溶媒の除去操作も容易となるため、製造コストを二重に低下させることができる。即ち、本発明の製法を工業的に実施する場合、上記のような溶解性の高い溶媒を用いることにより、使用する溶媒の量をコエンザイムQとレシチンとの総量に対して極端にまで下げることも可能であるため、工業的な製法として優れている。

本発明の製法においては、溶媒の選定は重要な意味を持つ。本発明のコエンザイムQ水性製剤は前述のように、コエンザイムQとレシチンが単に混合されて乳化状態を形成しているのではなく、レシチンが形成するリボソーム(小胞)内に、ほとんど全てのコエンザイムQが分散して内包された構成となつてゐる。即ち消化器官内で吸収され易いレシチンのリボソームの内部にコエンザイムQが閉じ込められている構造をとつてゐるため、本発明のコエンザイムQ水性製剤の吸収性が飛躍

的に向上するものである。このようなコエンザイムQを実質的に完全に内包するリボソームは、例えば本発明の製法のように両者の物質に對して高い溶解性を持つ溶媒を用いて、両者を完全な溶解状態とした後、一旦固化、次いでこれを水性溶媒中に乳化する方法により容易に製造され得る。しかし例えば、メタノール、エタノール、アセトン等の如くコエンザイムQとレシチン(特にレシチン)に對して溶解性の乏しい溶媒を用いた場合、本発明の如くレシチンを多量に用いているコエンザイムQとレシチンとの組合せは、実用上想定される溶媒量では完全に溶解することができない。従つてその後の工程を同一にして溶媒を除去しても、コエンザイムQを分散内包するリボソームが充分には生成せず、その結果得られるエタノール等の有機溶媒を含有しないコエンザイムQ水性製剤の消化器官での吸収性の向上は満足できるものとは言えない。

以上述べた如く本発明は添加したコエンザイムQのほとんど全でが、レシチンから形成される

リボソーム内に分散内包、即ち閉じ込められた形態で水性製剤中に存在するため、従来のコエンザイムQ含有粉末製剤及び錠剤等に比べて、その吸収性は飛躍的に向上する。そして、得られる水性製剤にはエタノール、油脂等の製剤の投与対象患者を制限せざるを得ない要因となる物質が含まれないため、対象患者に特に限定を設けずに投与することができる点において特に有利である。

なお、本発明の乳化液の製造において、医薬品製剤の製造上で一般的に用いられる適当な添加剤、例えば安定剤、防腐剤、緩衝剤等、を加えることは任意の選択事項の範囲内であり、本発明はそのような医薬品製造上的一般的な技術の適用を、本発明の目的から逸脱するものでない限り除外するものではない。例えば輸送、保存を容易にするために、本発明の水性製剤を一旦凍結乾燥した状態で保存し、使用時に水性溶媒を加えて再び乳化液に戻すような技術が適用できることは勿論である。次に実施例、および参考例を示し、本発明をさらに詳しく説明する。

## 実施例

コエンザイム Q<sub>10</sub> 1.9、および卵黄レシチン 30 g をクロロホルム 100 ml に溶解し、攪拌したのち、クロロホルムを減圧下 30 ℃ 以下にて除き、さらに真空下で 3 時間乾燥した。これに水 100 ml を添加し、実験室用ミキサーにて 5 分間激しく攪拌することにより均一な乳化液とした。これを乳化液 A と名付けた。

## 参考例

コエンザイム Q<sub>10</sub> とレシチンを用いた乳化液の吸収性は上記の実施例で得た乳化液 A を雄性ウイスター (Wistar) 系ラットに経口投与し、その血中濃度の経時的増加を測定することにより評価した。その結果、第 1 表に示すように、レシチンを用いた乳化液 A の吸収性は従来の製剤に比べて、例えば約 2 ~ 3 倍優れていることがわかつた。

第 1 表 乳化液 A と粉末製剤との吸収性の比

	時間	0	2	4	6	8
乳化液 A		1.55	2.15	1.60	1.50	1.42
粉末製剤						

上記の実験は、乳化液 A と従来の粉末製剤について、それぞれのコエンザイム Q<sub>10</sub> の投与量が 100 mg/Kg/日 となるように 1 回 / 日経口投与し、この投与を 5 日間連続した後のラットの血中のコエンザイム Q<sub>10</sub> の濃度を測定することにより行なつた。第 1 表中の時間は、5 日目の投与完了時を 0 時間とし、その時点からの時間の経過を示すものである。また吸収性の比は、当該時点におけるコエンザイム Q<sub>10</sub> の血中濃度の比 (乳化剤 A 投与例 / 粉末製剤の投与例) で表わしている。使用した比較用の製剤 (従来用いられている粉末製剤) は、コエンザイム Q<sub>10</sub> 1.0 重量部、乳糖 9.0 重量部、結晶性セルロース 2.0 重量部を主組成分とし、これに結合剤、滑沢剤を加えて調製した粉末製剤である。

特許出願人 日本ケミファ株式会社

代理人弁理士 柳川泰男